

Aus der Kinderklinik des
Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin
(Direktor: Professor Dr. med. E. Werner)

L - LAKTATELIMINATION BEI MEERSCHWEINCHEN:
Intravenöse Belastungsversuche mit L - Laktat an neu-
geborenen und 20 Tage alten Meerschweinchen

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Heike Bremsteller geb. Korth
aus Berlin

1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Kinderklinik des
Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin
(Direktor: Professor Dr. med. E. Werner)

L - LAKTATELIMINATION BEI MEERSCHWEINCHEN:
Intravenöse Belastungsversuche mit L - Laktat an neu-
geborenen und 20 Tage alten Meerschweinchen

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Heike Bremsteller geb. Korth
aus Berlin

Referent : Professor Dr. med. Egon W e r n e r

Koreferent: Professor Dr. med. Klaus B o r n e r



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 6. 8. 1971

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A Einleitung und Fragestellung	5
B Methodik	10
1. Narkose der Tiere	10
2. Versuchsanordnung	11
3. Messung des Atemstoffwechsels	13
4. Blutentnahme	14
5. Bestimmung von Laktat im optischen Test	15
C Ergebnisse	19
1. Verlauf der Milchsäurekonzentration in der postnatalen Periode	19
2. Intravenöse Laktatbelastungen	19
a) Messungen und Ergebnisse eines Einzel- versuches an einem neugeborenen Meer- schweinchen	26
b) Messungen und Ergebnisse eines Einzel- versuches an einem 20 Tage alten Meer- schweinchen	27
D Diskussion	36
E Zusammenfassung	45
F Literaturverzeichnis	47

A EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Für den Verlauf der metabolischen Acidose beim Neugeborenen sind zwei Faktoren von ausschlaggebender Bedeutung:

1. Die initiale Höhe der Konzentration von Laktat im Blut.
2. Der Abfall der Laktatkonzentration über die Zeit.

ad 1: Durch eine Reihe klinischer Studien konnte mehrfach bestätigt werden, daß der Zustand der Neugeborenen, abgelesen am APGAR-Score (1), eng korreliert ist mit der Höhe der gleichzeitig gemessenen Blutlaktatkonzentration und damit der metabolischen Acidose kurz nach der Geburt. Der Bestimmung der Milchsäure im Blut kommt daher in der perinatalen Periode die gleiche dominierende Rolle zu wie bei der Zustandsbestimmung im Schock, Kollaps, bei Intoxikation oder Hypoxie des Erwachsenen (2,11,33).

In der Literatur finden sich in der Hauptsache drei Erklärungen für die postnatale Laktaterhöhung:

- a. Einige Autoren postulieren die Übertragung des Laktats von der Mutter auf den Föten, weil unter der Wehentätigkeit vermehrt Laktat im Myometrium und in der Skelettmuskulatur gebildet wird (37). Dieses mütterlicherseits gebildete Laktat scheint frei diffusibel zu sein, wie aus Untersuchungen von FRIEDMAN und Mitarb. (15) zu ersehen ist. Dementsprechend fanden DEROM et al. (9) bei komplikationslos Gebärenden, deren Kinder aber Asphyxiezeichen aufwiesen, die Laktatwerte im mütterlichen Blut

immer höher als in den Umbilikalarterien. Sie schlossen daraus auf eine materne Genese von Milchsäure, was sich durch diaplazentare Diffusion dem Föten mitteilt.

- b. Gleichermäßen möglich ist eine fötale überschießende Milchsäureproduktion, die sich durch föto-maternalen Transfer über die Plazenta auf den mütterlichen Kreislauf übertragen könnte. Hierfür sprechen vor allem die Untersuchungen von ZNAMENACEK und PRIBYLOWA (38). Kinder, durch Sectio caesarea aus ruhendem, also nicht wehentätigem Uterus entbunden, hatten immer höhere Blutmilchsäurekonzentrationen als deren Mütter. Dieser Befund läßt vermuten, daß die verminderte Sauerstoffversorgung der fötalen Gewebe in utero bestimmend ist für die Höhe des Laktatspiegels. Diese Vermutung konnte erhärtet werden durch die Untersuchungen von STEMBERA, EASTMAN und RAIHÄ (33,10,28), wonach jede Verstärkung der intrauterinen Hypoxie von einer Erhöhung der Milchsäurekonzentration begleitet war und die fötalen Werte auch hier immer über den mütterlichen lagen. Ein umgekehrter Laktatübertritt von der Mutter auf den Föten wurde von diesen Autoren nicht beobachtet.
- c. Schließlich muß mit postpartalen Laktaterhöhungen gerechnet werden infolge Sauerstoffmangels unter der Geburt und während des Zeitraums, der bis zum Einsetzen der Atmung verstreicht. DANIEL und JAMES (7) fanden, daß gesunde Kinder erst fünf Minuten nach der Geburt ihren höchsten Sauerstoffverbrauch erreichten. Von ENGSTRÖM und Mitarb. (12) konnte gezeigt werden, daß die Funktion

der Lungen erst 60 - 120 min post partum ausreichend war. Dies war deutlich aus dem kontinuierlichen Anstieg der arteriellen Sauerstoffspannung während der ganzen Zeit abzulesen.

Obschon also an der Tatsache der perinatalen Laktaterhöhung kein Zweifel besteht, so ist doch deren Zustandekommen umstritten. Prinzipiell sind alle drei der zitierten Möglichkeiten in Erwägung zu ziehen. Indessen erscheint uns nach Abwägung der Aussagekraft aller Untersuchungen die fötale Herkunft des Laktats wahrscheinlicher als die mütterliche.

ad 2. Erhöhungen des Blutlaktatspiegels in der Größenordnung, wie sie beim Neugeborenen auftreten, sind beim Erwachsenen nichts Außergewöhnliches. Es fällt auf, daß in der postnatalen Periode die Laktaterhöhung bis 48 Stunden nach der Geburt persistiert (20,23,24), wohingegen in Arbeitsversuchen an Erwachsenen der Abbau gleich hoher Laktatkonzentrationen innerhalb Minuten oder weniger Stunden erfolgt war (25). Zudem bewies bei den Neugeborenen die gleichzeitige Messung des kapillaren O_2 -Druckes ausreichende Oxygenierung und damit Fehlen einer Hypoxämie. Sauerstoffmangel kann demnach nicht die Ursache für die anhaltende Laktaterhöhung sein. Dies impliziert, daß eine vermehrte Bildung von Milchsäure in der postnatalen Periode unwahrscheinlich ist.

Konsequenterweise muß daher gefragt werden, ob nicht andererseits die Elimination von Laktat beim Neuge-

borenen vermindert ist gegenüber einem späteren Lebensabschnitt. Diese Frage galt es zu untersuchen und gleichzeitig zu prüfen, ob eine "Reifung" dieses Vorganges beobachtet werden konnte. Für solche "reifenden Funktionen" gibt es in der perinatalen Periode eine Reihe von Beispielen: Vom Ikterus neonatorum ist bekannt, daß zunächst ein Mangel an Glucuronyltransferase besteht, als dessen Folge die Kopplung des Bilirubins an Glucuronsäure und damit dessen Ausscheidung reduziert ist. Die Bildungsrate von Bilirubin wurde dabei unverändert konstant gefunden. Im Nettobetrag resultiert hier ein Anstieg der Bilirubinwerte im Serum, weil nach Wegfall der intrauterinen Eliminationsfunktion der Plazenta die Eigenelimination mit der Bildungsrate nicht Schritt halten konnte (31).

In gleicher Weise wäre es denkbar, daß auch die Abbaurate für Milchsäure, bei der es sich ebenfalls um einen enzymatischen Vorgang handelt, mit dem Alter ansteigt und erst einige Tage nach der Geburt ihren höchsten Wert erreicht. Über diese Frage ließe sich am einfachsten Aufschluß gewinnen mit Hilfe der standardisierten Laktatbelastung und nachfolgender Beobachtung des Verlaufes der arteriellen Laktatkonzentrationen über die Zeit. Aus dem Verlauf dieser Kurven ließen sich dann Halbwertszeit und Eliminationsgeschwindigkeit berechnen. Hinweise auf eine verlangsamte Abbaurate für Laktat finden sich in der Literatur. Sie zeigen, daß menschliche Frühgeborene deutlich verlängerte Laktathalbwertszeiten gegenüber reifen Kindern aufweisen (6).

Wir haben derartige Laktatbelastungen am narkosierten, neugeborenen Meerschweinchen durchgeführt. Dabei ging es um die Beantwortung folgender Fragen:

1. Läßt sich beim neugeborenen Meerschweinchen ein langsamer Abfall des endogenen Laktats feststellen, der in der Größenordnung liegt, wie er für den neugeborenen Säugling besteht? Ist damit das Meerschweinchen ein geeignetes Modell zum Studium der Laktatelimination?
2. Ist die Halbwertszeit der Laktatelimination bei neugeborenen Tieren länger als zu einer späteren Lebensphase?
3. Findet sich eine Proportionalität zwischen der Abnahme der endogenen Laktatkonzentration und der Verkürzung der Halbzeit? Ist somit eine verringerte Elimination verantwortlich zu machen für die anhaltende Erhöhung des Blutlaktats?

B METHODIK

Für die Untersuchungen wurden mischrassige, neugeborene Meerschweinchen beiderlei Geschlechts verwandt. Die Tiere wurden in drei Gruppen geteilt:

Gruppe I	:	0-24 Stunden alt	N = 12
Gruppe II	:	24-72 Stunden alt	N = 10
Gruppe III	:	20 Tage alt	N = 13

In der Aufzählung sind nur die Tiere berücksichtigt, bei denen der Versuch von Anfang bis Ende ohne Störungen durchgeführt werden konnte. Die Anzahl der begonnenen und vorzeitig abgebrochenen Experimente liegt mehr als doppelt so hoch. Für den vorzeitigen Abbruch verantwortlich zu machen waren in erster Linie Exitus durch Narkose, sodann vergebliche Katheterisationsversuche und Unterkühlung der Tiere. Die altersmäßige Homogenität der einzelnen Kollektive wurde gewährleistet durch die vorbildliche Unterstützung der Tierzuchtteilungen des Pettenkofer-Instituts, des Medizinaluntersuchungsamtes Charlottenburg und des Medizinaluntersuchungsamtes Wedding, die uns die Tiere zur Verfügung stellten.

1 Narkose der Tiere

Da sich im Schrifttum keine Angaben zur Narkotisierung von neugeborenen Meerschweinchen fanden, wurde nach langen Vorversuchen folgende Narkosetechnik und Dosierung der Narkotika ermittelt:

Zur Prämedikation wurden 4 mg/kg Verophen (Phenothiazin-derivat) und 0,1 mg/kg Atropin intraperitoneal gespritzt. Nach 20 min wurde die Narkose mit 20 mg/kg Nembutal (Pentobarbital-Na) eingeleitet. Nach einer weiteren Stunde wurden die zur Operation vorgesehenen Stellen zusätzlich mit 0,5 % Novocain lokalanästhesiert, da die Narkose wegen der extrem schmalen Toleranz nur sehr flach sein durfte.

Durch dieses Vorgehen war eine ausreichende Abschirmung gegen äußere Reize (Verophen), relative Kreislaufstabilität auch bei der Präparation der Gefäße (Atropin) und ausreichende Narkose ohne Atemdepression (Nembutal) gewährleistet.

2 Versuchsanordnung

Die flach narkotisierten Tiere wurden in Rückenlage auf einen vorgeheizten Operationstisch gebracht und die vier Extremitäten mit einem Heftpflaster fixiert. Beide Leistenbeugen wurden mit einem Epilationsmittel enthaart. Zur Kontrolle der zentralen Körpertemperatur wurde eine eingefettete Thermistorsonde etwa 5 cm in das Rectum eingeführt und fixiert. In einigen Fällen kühlte das Tier trotz des geheizten Operationstisches langsam aus. Dann wurde mit einer einfachen Glühbirne zusätzlich aufgewärmt. Mit einigen Schlägen einer kleinen Präparierschere wurde die Haut über dem Ligamentum inguinale eröffnet. Je nach Darstellbarkeit der Gefäße wurde auf der einen Seite die A. femoralis und auf der anderen Seite die V. femoralis freigelegt. Dies geschah unter einer binoculären Lupe mit 6-10 facher

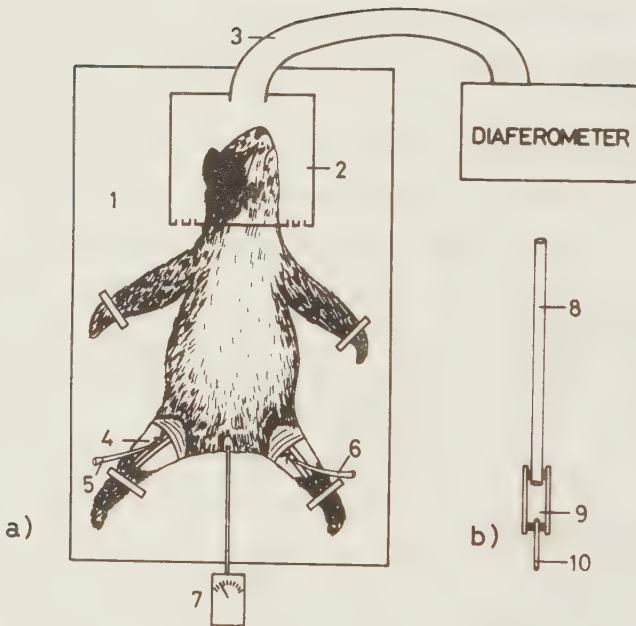


Abb. 1a Versuchsanordnung

Abb. 1b Absaugpipette

- 1 = heizbarer Operationstisch
- 2 = Plexiglashaube
- 3 = Atemschlauch
- 4 = Operationsfeld mit präparierter Arteria und Vena Femoralis
- 5 = Katheter in der Arteria Femoralis zur Blutentnahme
- 6 = Katheter in der Vena Femoralis zur Injektion
- 7 = Thermistor mit Sonde
- 8 = Mundstück der Absaugpipette
- 9 = Übergangsmundstück
- 10 = Mikropipette

Vergrößerung. Da die Gefäße trotz Prämedikation bei unsanfter Berührung mit Kontraktionen reagierten, wurde ausschließlich stumpf präpariert, d.h. mit geschlossenen Pinzetten- und Scherenbranchen gearbeitet. Die Gefäße wurden mit grünen Seidenfäden doppelt angeschlungen und die A. femoralis distal unterbunden. Mit dem angeschlungenen Faden wurde das Gefäß vorsichtig so weit gestreckt, daß man es mit einer kleinen Corneaschere eröffnen und einen kleinen mit Kochsalz-Heparin gefüllten Polyäthylenkatheter von 200-100 μ Stärke hineinschieben konnte. Dieser wurde mit dem angeschlungenen Seidenfaden an das Gefäß fixiert. Die dünnen Katheter wurden aus 8 mm starken Polyäthylenschläuchen durch vorsichtiges, dünnes Ausziehen über dem Bunsenbrenner hergestellt und auf die erforderliche Länge zugeschnitten. Das äußere Ende war für den Spritzenansatz trichterförmig erweitert (Abb. 1a).

3 Messung des Atemgasstoffwechsels

Der Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureproduktion wurden über die gesamte Versuchsdauer interferometrisch (Diaferometer Fa. KIPP und ZONEN) gemessen. Hierzu wurde eine selbstgebaute Miniatur-Plexiglaskappe mit einem Durchmesser von 6,5 cm und einer Höhe von 3,5 cm mit dem Halsausschnitt über den Kopf gestülpt. Durch einen Stutzen und einen Gasschlauch war die so gebildete Atemkammer mit dem Interferometer verbunden. Bei niedrigster Pumpengeschwindigkeit (0,8 l/min) saugte das Gerät Luft über den Kopf des Tieres ein und analysierte deren O₂- und CO₂-Gehalt. Die Auswertung der Daten

zur Ermittlung des CO_2 -Verbrauchs und der O_2 -Aufnahme erfolgte nach der Betriebsanleitung.

4 Blutentnahme

War der Versuch bis hierher gelungen, und das war trotz größter Vorsichtsmaßnahmen höchstens bei der Hälfte der Tiere der Fall, konnte mit den Blutentnahmen begonnen werden. Für die Analyse wurde ausschließlich arterielles Blut verwendet, die Vene diente zur Laktatinjektion.

Der Untersuchungsgang war so festgelegt, daß in der sogenannten "Vorperiode" in dreiminütlichen Abständen drei Blutproben durch die A. fem. abgenommen wurden. Im Protokoll wurden diese Intervalle mit negativen Vorzeichen versehen. Zum Zeitpunkt 0 erfolgte innerhalb von 30 Sekunden durch die V. fem. die Injektion von 1 mVal/kg L-(+)-Laktat. Die weiteren arteriellen Blutentnahmen erfolgten in der 1., 2., 4., 6., 8., 12., 16. und 22. Minute nach Injektionsende.

Bei richtiger Lage des Arterienkatheters ließ der Systemdruck das Blut frei pulsieren und machte eine Blutentnahme des strömenden, arteriellen Blutes ohne Ansaugen möglich. Es stieg dann im Katheter spontan hoch, so daß mit der Absaugpipette aus der trichterförmigen Erweiterung Blut gewonnen werden konnte. Nach jeder Blutentnahme wurde der Katheter zur Koagulationsprophylaxe mit einer 1:10 verdünnten Heparin-Kochsalzlösung angespült, die vor der nächsten Blutentnahme wieder verworfen wurde. Zunächst wurden so ca. 60 μl Blut mit einer Glaskapillare entnommen und auf

Parafilm ausgeblasen. Mit einer selbstgefertigten Mikrovollpipette, enthaltend ca. 12-18 μ l, wurde hiervon Blut aufgesaugt und sofort in 50 μ l eisgekühlte 0,6 n Perchlorsäure (EPPENDORF-Reaktionsgefäß) verbracht. Die Pipette bestand aus einem Stückchen Kapillarglas, das in einem weitem Silikonschlauch gefaßt war. Das genaue Volumen der Kapillare wurde am Versuchsende durch zweimaliges Wägen in leerem und wassergefülltem Zustand ermittelt. In Abb. 1b ist die Vollpipette schematisch dargestellt. Das in dem Blut-Perchlorsäuregemisch denaturierte Eiweiß wurde anschließend durch Zentrifugieren bei 18 000 U/min zwei Minuten lang von dem laktathaltigen Überstand getrennt. Von diesem wurden 50 μ l mit einer Marburgpipette in ein Mikroreagenzröhrchen einpipettiert und bis zur Analyse eingefroren. Ein Neutralisieren des Extraktes, wie oft beschrieben, ist nicht nötig. Die Nachweisquote mit und ohne Neutralisation lag über 95 % und war nicht verschieden.

5 Bestimmung von Laktat im optischen Test:

Mikromodifikation der Methode von HOHORST (16)

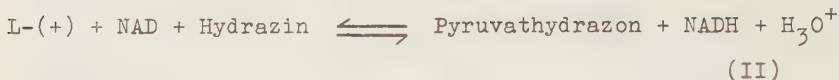
PRINZIP:

L-(+)-Laktat wird in Anwesenheit von Laktatdehydrogenase (LDH) durch Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD) dehydriert (oxydiert)



Bei der quantitativen Analyse werden zur Entfernung der Reaktionsprodukte Protonen in alkalischem Milieu bei pH 9,5 und

Pyruvat an Hydrazin gebunden.



Die Gleichgewichtskonstante dieser Reaktion bei 25°C und pH 9,5 ist $K_c = 7 \cdot 10^2$, d.h. es liegt stark auf der Seite des Laktat. Für einen quantitativen und hinreichend schnellen Laktatumsatz sind relativ hohe Konzentrationen von NAD und LDH notwendig.

Erforderliche Reagentien:

a) Hydrazinpuffer

7,5 g Glycin Merck 4200

5,2 g Hydrazinsulfat Merck 4603

0,2 g EDTA (Titriplex) Merck 8418

Abgewogene Substanzen in wenig Aqua bidest. auflösen, 51 ml 2 n NaOH hinzufügen und mit Aqua bidest. auf 100,0 ml Gesamtvolumen auffüllen. Lösung auf pH 9,5 einstellen. Den Meßkolbeninhalt auf 10 Polyäthylenfläschchen zu je 10 ml abfüllen und bis zum Verbrauch einfrieren.

b) NAD Boehringer DPN 15300

Erforderliche Konzentration auf 40 mg/ml verdünnen.

c) LDH Boehringer 15371

Konzentration 5 mg/ml; diese Lösung mit Aqua bidest. 1:1 verdünnen.

BESTIMMUNGSANSATZ

Messung in Eppendorphotometer mit Meßstrahlung 366 nm Halbmikroküvetten mit Schichtdicke 10 mm, Endvolumen 425 μ l.

Alle Extinktionen wurden gegen eine Vergleichsküvette gemessen, die die gleichen Lösungen enthielt, anstelle des Extraktes wurde jedoch Aqua bidest. einpipettiert.

2 Versuchsküvetten

200 μ l Hydrazinpuffer

100 μ l Aqua bidest.

10 μ l enteiweißter Extrakt

5 μ l NAD

100 μ l Aqua bidest.

1 Vergleichsküvette

200 μ l Hydrazinpuffer

100 μ l Aqua bidest.

10 μ l Aqua bidest.

5 μ l NAD

100 μ l Aqua bidest.

Mit gereinigtem Polyäthylenstab gut durchmischen und abwarten, bis das Photometer keine Extinktionsänderung mehr zeigt. Dann Reaktion mit 10 μ l LDH starten, wieder gut durchmischen und nach 15-20 min Reaktion mehrfach ablesen, bis keine Extinktionsänderung mehr sichtbar ist.

Berechnung der Extinktion:

(Endwert d. Vollanalyse-Vorwert d.V.)-(End.d.Blindw.-Vorwert d. Blindw.)

BERECHNUNG:

Berechnung der Konzentration im Vollblut-Laktat in μ Mol/ml Extrakt.

$$C_B = C_E \cdot F$$

$$C_E = \frac{\Delta E \cdot V_1}{\ell \cdot V_2}$$

$$F = \frac{(\text{HClO}_4 + \text{Blut})}{\text{Blut}}$$

$$C_B = \frac{\Delta E \cdot V_1 \cdot (V_B + \text{HClO}_4)}{\ell \cdot V_2 \cdot V_B}$$

V_1 = Endvolumen der Kuvette

V_2 = Eingesetzte Extraktmenge

$\ell = 3,30 \cdot 10^6 \text{ (cm}^2 \cdot \text{Mol}^{-1}) \text{ 366 nm}$

$\ell = 6,09 \cdot 10^6 \text{ (cm}^2 \cdot \text{Mol}^{-1}) \text{ 334 nm}$

ΔE = Extinktion = Vollwert-Blindwert

HClO_4 = vorgelegte 0,6 n HClO_4

Blut = einpipettierte Blutmenge

C ERGEBNISSE

1. Verlauf der arteriellen Milchsäurekonzentration in der postnatalen Periode

Vor der Laktatbelastung wurden bei jedem Tier die Ausgangswerte für Laktat bestimmt, deren Messung nach festgelegtem Schema 8, 5 und 2 Minuten vor der Injektion erfolgte. In Tabelle 1 a-c sind die Mittelwerte der Vorperiode zusammengefaßt und graphisch in Abb. 2 dargestellt. Hieraus ist deutlich zu ersehen, daß die Vorperiodenwerte des 0-24 Std. und in geringerem Maße auch des 24-72 Std. alten Tierkollektivs höher liegen als bei der 20 Tage alten Gruppe. Dieser Eindruck vertieft sich, wenn man die Gesamtmittelwerte der einzelnen Kollektive miteinander vergleicht. Für das 0-24 Std. alte Kollektiv ergibt sich ein Mittelwert von $2,46 \mu\text{ M/ml}$ mit einer Standardabweichung von $1,06 \mu\text{ M/ml}$, für das 20 Tage alte $1,74 \pm 0,38 \mu\text{ M/ml}$ und das 24-72 Std. alte Kollektiv $2,18 \pm 0,69 \mu\text{ M/ml}$, das eine Mittelstellung zwischen den 0-24 Std. und 20 Tage alten Tierkollektiven einnimmt.

2. Intravenöse Laktatbelastungen

Die Belastungsversuche mit Laktat führten wir mit Meerschweinchen dreier verschiedener Altersgruppen durch. Das jüngste Tierkollektiv hatte ein Lebensalter von 0-24 Stunden, das mittlere war 24-72 Stunden alt, während das dritte 20 Lebenstage aufwies.

Der Verlauf der Messungen sei an zwei Beispielen demonstriert (Abb. 3-6).

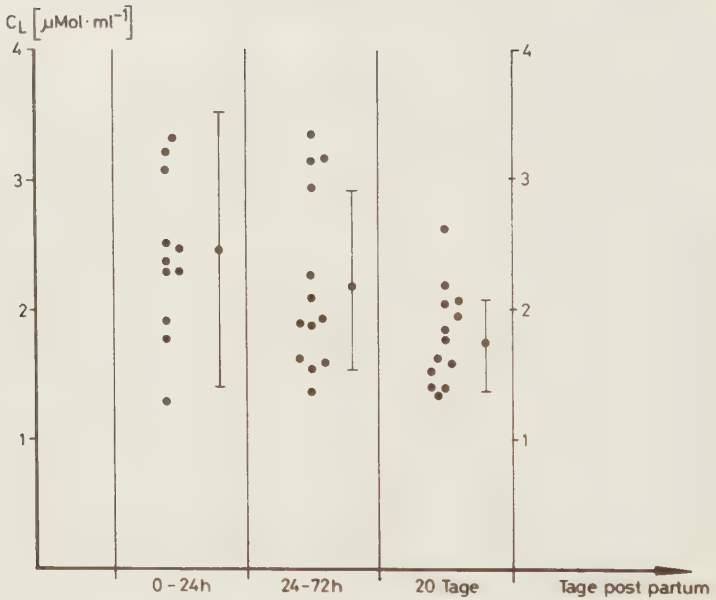


Abb. 2 Laktatspiegel vor der Belastung (mittlere Vorperiodenwerte) in arteriellem Blut.

Die Mittelwerte der Vorperioden sind nach Altersgruppen zusammengestellt. Für jedes Kollektiv wurde ein Gesamtmittelwert und die Standardabweichung berechnet.

Tabelle 1a : Tierkollektiv O-24 Std.

Biologische Halbwertszeit des gesamten Tierkollektivs: 9,82 Min.

Protokoll Nr.	Biolog. Halbwertszeit	Mittelwert d.Vorperiode
24	4,95	3,07
24a	7,53	2,51
30	10,08	1,91
30a	7,95	3,21
33	8,22	2,47
33a	8,07	3,32
34	7,53	1,77
35	10,77	1,29
35a	20,00	2,29
38	11,63	2,29
38a	11,35	2,37

Tabelle 1b : Tierkollektiv älter als 20 Tage

Biologische Halbwertszeit des gesamten Tierkollektivs: 6,53 Min.

Protokoll Nr.	Biolog. Halbwertszeit	Mittelwert d.Vorperiode
15	5,44	2,61
15a	10,66	2,18
26	6,79	1,99
26a	6,10	1,39
28a	9,18	2,04
29	3,83	1,84
29a	4,28	1,35
37	7,40	1,53
37a	6,39	1,40
39	5,86	1,58
42	6,76	2,06
43	5,59	1,76
43a	6,75	1,62

Tabelle 1c : Tierkollektiv 24-72 Std.

Biologische Halbwertszeit des gesamten Tierkollektivs: 6,77 Min.

Protokoll Nr.	Biolog. Halbwertszeit	Mittelwert d.Vorperiode	Alter i. Std.
21	6,57	2,26	24-48 Std.
19	2,99	3,13	"
40	8,68	2,93	"
32	7,89	1,36	"
31	5,01	1,54	"
31a	7,24	1,59	"
27	7,14	3,34	"
27a	8,12	3,15	"
32a	10,89	2,08	"
36a	3,99	1,87	48-72 Std.
16	5,76	1,89	"
20	5,53	1,93	"
36	8,29	1,61	"

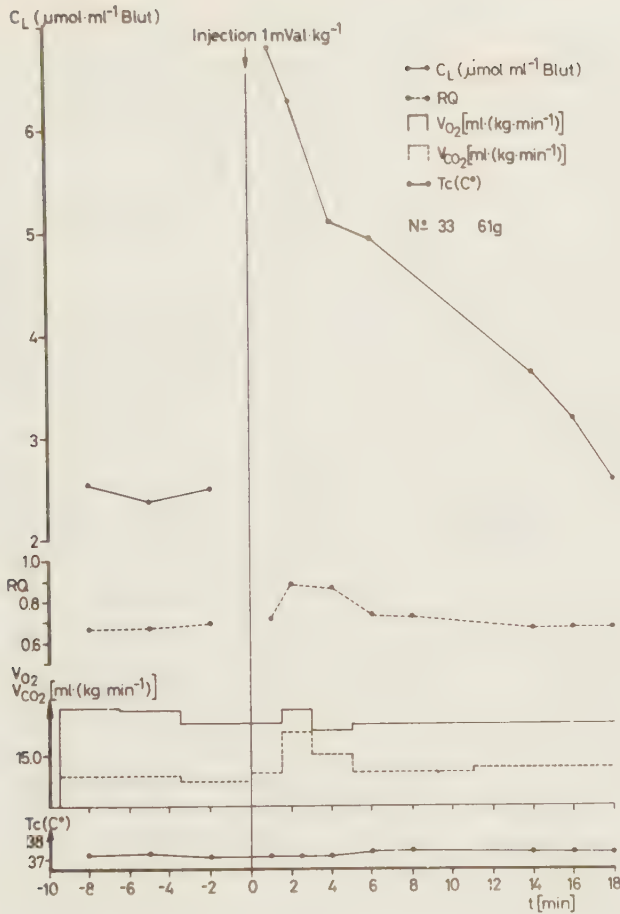


Abb. 4 Synopsis aller Meßdaten eines Einzelversuches an einem 0-24 Std. alten Meerschweinchen.

Als Funktion der Zeit sind hier von oben nach unten aufgetragen:
 1. Laktatkonzentration C_L im arteriellen Blut. 2. Respiratorischer Quotient. 3. Sauerstoffverbrauch V_{O_2} in $\text{ml}/\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$.
 4. Kohlensäureabgabe V_{CO_2} in $\text{ml}/\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$. 5. Colontemperatur T_C in $^{\circ}\text{C}$.

Der Versuch bestand aus einer Vorperiode (Zeitangabe mit negativem Vorzeichen), der Injektion und der Hauptperiode (Zeitangabe mit positivem Vorzeichen).

Protokoll Nr.29 Tier Nr. Gewicht 182 g
 Geschlecht Alter 20 Tage

NARKOSE

Prämedikation	Verophen 1:5 = 4,5 Tstr.	Atropin 1:1 = 1,8 Tstr.	8 ¹⁰
Medikation	Nembutal 1:5 = 3,6 Tstr.		9 ¹⁵

Kapillarovolumen 0,0177

Lokalanästh.

PRÄPARATION

Blutentnahme: A.fem.li.
 Injektion : V.fem.re.

VERSUCH

Blutentn. Reag Nr.	Zeit	Ext. E ₁	Lact.Konz.	% Ausg.W.	VO ₂	BASE LINE	RQ	Temp.
						VC0 ₂		

-4								
-3	-47	-8 min	38	1,84	106,2	192,5	82,0	37,2
-2	-48	-5 "	33	1,61	92,9	192,5	84,0	37,5
-1	-49	-2 "	36	1,75	101,0	192,0	84,0	37,7
Injektion Lactat								
+1	50	1 min	125	6,04	348,5	193,0	86,0	38,0
+2	51	2 min	110	5,34	308,1	194,5	97,0	38,1
+3	52	4 "	77	3,74	215,8	194,5	90,0	38,2
+4	53	8 "	39	1,89	109,1	196,5	86,5	38,5
+5	54	13 "	26	1,26	72,7	197,0	89,0	38,4
+6	55	16 "	23	1,12	64,6	197,0	86,5	38,3
+7						BASE LINE	BASE LINE	
+8						156,0	49,0	
+9						156,0	48,5	
+10						156,0	48,5	

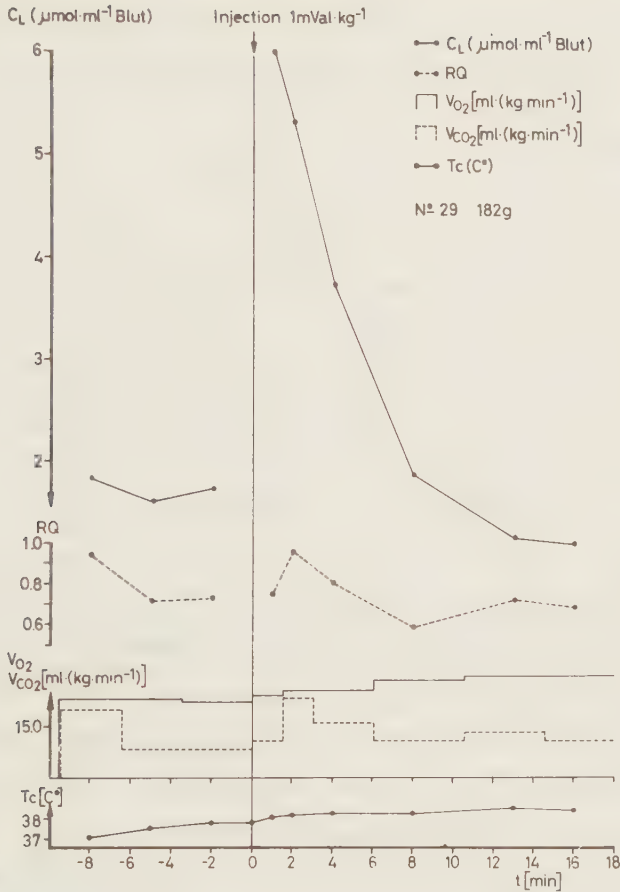


Abb. 6 Synopsis aller Meßdaten eines Einzelversuches an einem 20 Tage alten Meerschweinchen.

Als Funktion der Zeit sind auch hier von oben nach unten aufgetragen:

1. Laktatkonzentration C_L im arteriellen Blut.
2. Respiratorischer Quotient.
3. Sauerstoffverbrauch V_{O_2} in ml.kg.min^{-1} .
4. Kohlensäureabgabe V_{CO_2} in ml.kg.min^{-1} .
5. Colontemperatur T_c in $^{\circ}\text{C}$.

Der Versuch bestand aus einer Vorperiode (Zeitangabe mit negativem Vorzeichen), der Injektion und der Hauptperiode (Zeitangabe mit positivem Vorzeichen).

a. Messungen und Ergebnisse eines Einzelversuches an einem neugeborenen Meerschweinchen. Protokoll Nr.33, Abb.3 u.4

Das Versuchstier hatte ein Lebensalter von 12 Stunden und ein Gewicht von 61,2 g. Das Tier befand sich in flacher Narkose, die Lidreflexe waren erhalten, die Atmung regelmäßig und tief. Die Katheter lagen zur Blutentnahme in der rechten A.fem. und zur Injektion in der linken V.fem. Als Funktion der Zeit sind hier von oben nach unten aufgetragen:

1. Laktatkonzentration. 2. Respiratorischer Quotient.
3. Sauerstoffverbrauch V_{O_2} in ml/kg·min. 4. Kohlensäureabgabe V_{CO_2} in ml/kg·min. 5. Colontemperatur in $^{\circ}C$.

Der Versuch bestand aus der Vorperiode (Zeitangabe mit negativem Vorzeichen), der Injektion (Zeitpunkt 0) und der Hauptperiode (Zeitangabe mit positiven Vorzeichen).

Die Laktatwerte lagen in der 8-minütigen Vorperiode zwischen 2,39 und 2,54 μ M/ml. Der respiratorische Quotient war niedrig und schwankte zur selben Zeit zwischen 0,67 und 0,69.

Der Sauerstoffverbrauch (V_{O_2}) lag konstant bei 19,0 ml/kg·min und die Kohlensäureproduktion (V_{CO_2}) bei 13,0 ml/kg·min.

Die Colontemperatur schwankte nur geringfügig zwischen 37,3 und 37,1 $^{\circ}C$.

Eine Minute nach der Laktatinjektion wurde mit 6,82 μ M/ml der höchste Wert im arteriellen Blut gemessen. Dann fiel er annähernd exponentiell ab und hatte nach 18 Minuten mit 2,59 μ M/ml den Ausgangswert der Vorperiode wieder erreicht. Die plötzliche Blutsäuerung nach der Laktatinjektion hatte natürlich einen vermehrten Atemantrieb zur Folge. Dies

äußerte sich in deutlich zu beobachtender Hyperventilation mit kurzzeitigem Anstieg der CO_2 -Abgabe in der zweiten Minute auf 13,49 ml/kg.min. Ein geringerer, aber dennoch vorhandener Anstieg des Sauerstoffverbrauchs auf 19,9 ml/kg.min war gleichzeitig zu beobachten. Er dürfte Ausdruck vermehrten metabolischen Aufwandes im Dienste der Atemarbeit sein. Der respiratorische Quotient stieg demzufolge deutlich auf 0,89 an. Nach dieser kurzen, nur etwa 2-4 min dauernden Steigerung des Gasaustauschs kehrten die Werte wieder auf den Ausgangspunkt zurück und deuteten damit metabolisch konstante Verhältnisse an. Dementsprechend war auch keine Änderung der im Colon gemessenen Temperatur festzustellen.

b. Messungen und Ergebnisse eines Einzelversuches an einem 20 Tage alten Meerschweinchen. Protokoll Nr.29, Abb.5 u.6

Der Versuch an einem 20 Tage alten Meerschweinchen wurde unter denselben Bedingungen wie bei dem neugeborenen Tier durchgeführt. Das Körpergewicht betrug 182 g. Die Narkose war flach, die Atmung tief und regelmäßig.

Die Ausgangswerte für Laktat lagen in der Vorperiode zwischen 1,84 und 1,61 μ M/ml. Der Mittelwert von 1,71 μ M/ml war wie bei den meisten Tieren dieses Kollektivs niedriger als bei den 0-24 Stunden alten Tieren. Im darunter aufgetragenen Kurvenverlauf des respiratorischen Quotienten lagen die Werte in der Vorperiode zwischen 0,95 und 0,72. Der Sauerstoffverbrauch hatte in der Vorperiode Werte zwischen 18,32 und 18,09 ml/kg.min. Die CO_2 -Abgabe, anfangs bei 17,32 ml/kg.min liegend, pendelte sich auf Werte um 13,15 ml/kg.min ein.

Die Körpertemperatur stieg in der Vorperiode von 37,0 über 37,5 auf 37,7 °C leicht an. Die metabolische Situation war also ausgeglichen und weitgehend identisch mit der des neugeborenen Tieres (Abb. 4).

Eine Minute nach der Injektion hatte die Laktatkonzentration im peripheren Blut, hier entnommen aus der linken A. fem., einen Wert von 6,04 μ M/ml. Dieser Wert war fast identisch mit dem des einen Tag alten Tieres. Danach aber fiel die Laktatkonzentration drastisch ab und hatte schon nach 8 min mit 1,89 μ M/ml den Ausgangswert der Vorperiode erreicht. Die injizierte Laktatmenge war also schneller aus dem Blut verschwunden. Zwischen der 2. und 6. Minute war auch hier ein Anstieg der CO₂-Abgabe auf maximal 18,47 ml/kg.min bei gleichzeitiger Konstanz des Sauerstoffverbrauches festzustellen. Der respiratorische Quotient stieg indessen auf 0,96 an. Die Colontemperatur unterlag während der Versuchsdauer einer Schwankung von 37,2 bis 38,3 °C.

Wie aus den Ergebnissen der beiden Einzelversuche ersichtlich ist, verschwindet injiziertes Laktat am ersten Lebenstag langsamer aus dem Blut als bei dem reiferen, 20 Tage alten Tier. Daß diese Befunde kein Zufall sind, sondern sich reproduzieren lassen, verdeutlichen Abb. 7 und 8.

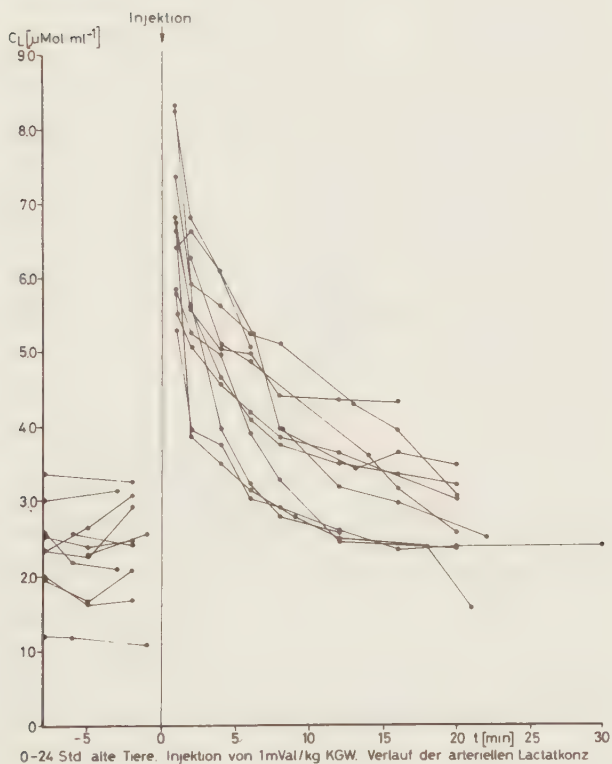


Abb. 7 Laktatelimination des 0-24 Std. alten Tierkollektivs.

Neben breiter Streuung der Werte der Vorperiode fällt ein deutlich flacherer Laktatabfall als bei dem 20 Tage alten Tierkollektiv auf.

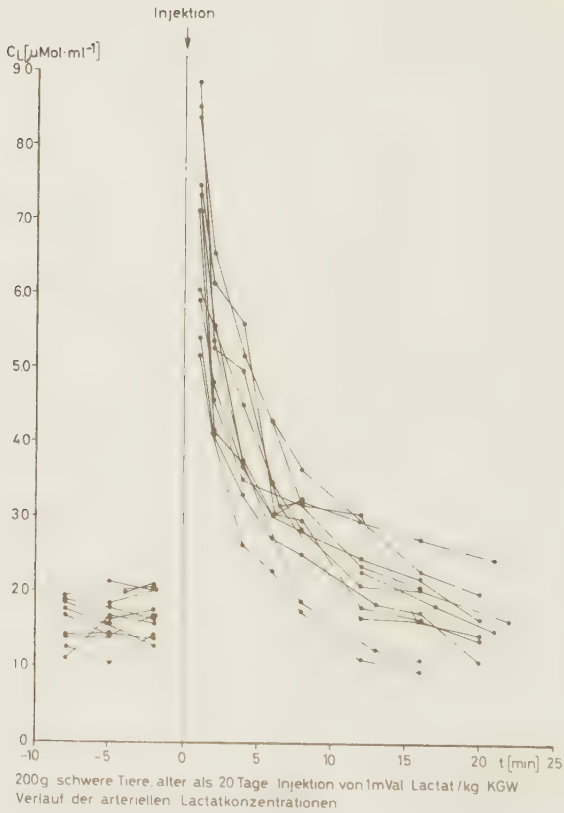


Abb. 8 Laktatelimination des 20 Tage alten Tierkollektivs.

Neben den geschlossener liegenden Werten der Vorperiode sieht man deutlich den steilen Laktatabfall nach Laktatinjektion.

Auch bei diesen Abbildungen ist auf der Ordinate die Zeit in Minuten und auf der Abszisse die Laktatkonzentration in μ M/ml aufgetragen. Die Abb. 7 stellt die Eliminationskurven beim Neugeborenen und die Abb. 8 die bei den 20 Tage alten Tieren dar. Zunächst ist zu bemerken, daß die Werte der Vorperiode bei dem Kollektiv der Neugeborenen durchschnittlich höher lagen als bei den älteren Tieren. So zeigte die Vorperiode der Neugeborenen eine Varianz zwischen 1,2 und 3,4 μ M/ml bei einem Mittelwert von $2,46 \pm 1,06 \mu$ M/ml. Die Ausgangswerte der 20 Tage alten Tiere streuten zwischen 1,0 und 2,2 μ M/ml. Der Mittelwert betrug hier $1,74 \pm 0,38 \mu$ M/ml.

Beim Vergleich der Steilheit beider Kurvenscharen erkennt man weiterhin, daß die Werte bei den neugeborenen wesentlich flacher verlaufen als bei den 20 Tage alten Tieren. Schließlich sieht man, daß die Kurven der Abb. 7 sowohl in der Vorperiode als auch in der Eliminationsphase breiter streuen als bei Abb. 8, deren Kurven sehr dicht beieinander liegen.

Der Verlauf aller Eliminationskurven läßt einen exponentiellen Abfall der arteriellen Laktatkonzentration vermuten. Der Verdacht bestätigt sich, denn bei halblogarithmischer Darstellung der Werte ergibt sich eine Schar von fast parallel laufenden Geraden. Um die Darstellung zu vereinfachen, wurde der Mittelwert der Vorperiode gleich 100 % gesetzt. Alle anderen Werte wurden danach in prozentuale Beziehung

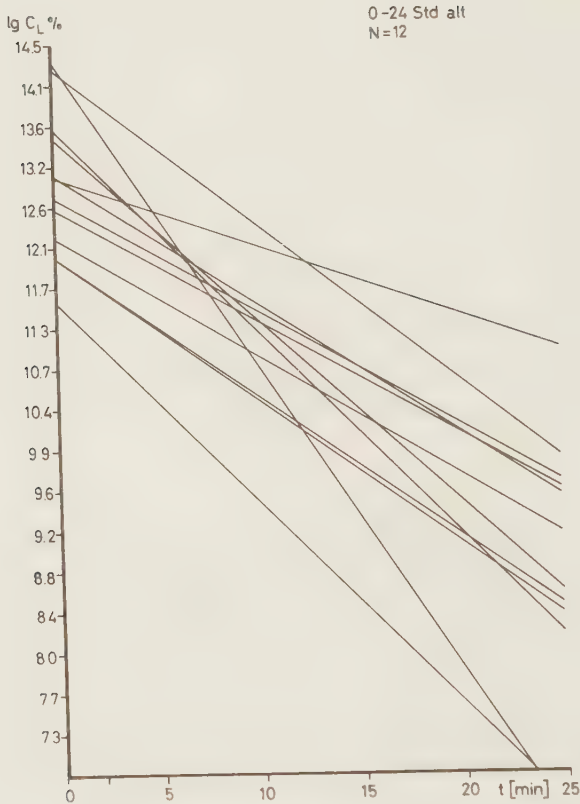


Abb. 9 Regressionsgerade des 0-24 Std. alten Tierkollektivs.

Auf der Ordinate wurde der Mittelwert der Vorperiode gleich 100 % gesetzt. Die nachfolgenden Laktatkonzentrationen wurden hierzu in prozentuale Beziehung gesetzt und in dekadische Logarithmen umgerechnet. Die Abszisse gibt t_0 als Zeitpunkt der Injektion an.

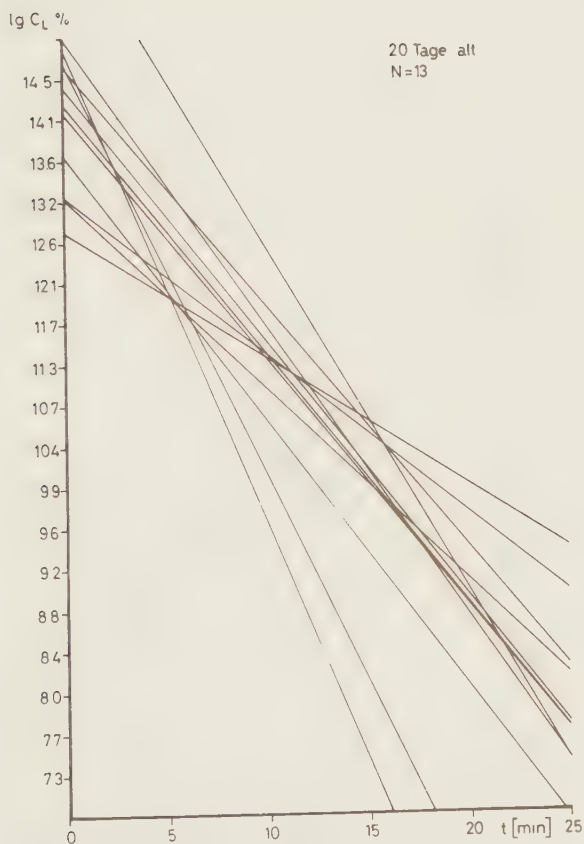


Abb. 10 Regressionsgeraden des 20 Tage alten Tierkollektivs.

Die Koordinaten entsprechen denen von Abb. 9.

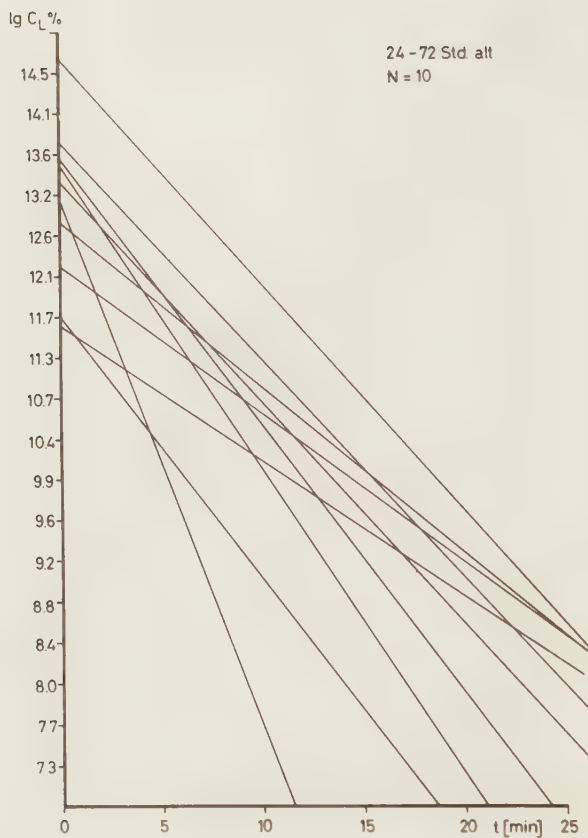


Abb. 11 Regressionsgeraden des 24-72 Std. alten Tierkollektivs.

Auch hier dieselbe Anordnung der Koordinaten wie bei Abb. 9.

gesetzt und schließlich deren Logarithmus über die Zeit aufgetragen. Dies ist in der Abb. 9 für 0-24 Std. alte, in der Abb. 11 für 24-72 Std. alte und in der Abb. 10 für 20 Tage alte Tiere geschehen. Auffällig ist, daß die Regressionsgeraden während des ersten Lebenstages am flachsten verlaufen und daß die Steilheit am 20. Lebenstag am größten ist.

D DISKUSSION

Durch die Untersuchungen wurde festgestellt, daß beim neugeborenen Meerschweinchen die Laktatkonzentrationen im arteriellen Blut am ersten Lebenstag deutlich erhöht sind. Sie fallen bis zum zweiten Lebenstag steil ab (Abb. 7), und selbst am 20. Lebenstag ist noch eine leicht fallende Tendenz festzustellen (Abb. 8).

Demnach liegen beim Meerschweinchen Bedingungen vor, die vergleichbar sind denen beim Neugeborenen. Trotz ausreichenden Sauerstoffangebots ist bei letzteren ja eine Erhöhung der Blutlaktatkonzentration bis 48 Stunden nach der Geburt feststellbar (20,23,24). Das neugeborene Meerschweinchen kann demnach als geeignetes Modell zum Studium der postnatalen Laktatelimination betrachtet werden. Bei den in diesem Zusammenhang durchgeführten Laktatbelastungen ergaben sich nun die folgenden Zusammenhänge:

Um die in den Abb. 4-8 bereits aufgezeigten unterschiedlichen Eliminationsgeschwindigkeiten genauer zu untersuchen, wurde die biologische Halbwertszeit der arteriellen Laktatkonzentrationen berechnet. Zunächst wurde für jedes Kollektiv die gemeinsame Regressionsgerade und deren Formel ermittelt. 0-24 Stunden post partum änderte sich die prozentuale Konzentration (Vorperiodenwert gleich 100%) nach der Geraden:

$$\ln(C_1\%) = - 0,043 t + 5,536 \quad (1)$$

Bei den 20 Tage alten Tieren ergab sich:

$$\ln(C_1\%) = - 0,067 t + 5,801 \quad (2)$$

Diese beiden Regressionsgeraden sind mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,964 signifikant voneinander verschieden. Bei den 0-24 Stunden alten Meerschweinchen fallen also die Laktatkonzentrationen langsamer ab (Anstiegssteilheit der Geraden - 0,043 t) als bei den 20 Tage alten Tieren (Anstiegssteilheit - 0,067 t). Die Extrapolation der Geraden gegen den Zeitpunkt t_0 der Injektion ermöglichte es, die initiale Laktatkonzentration C_1 (μ M/ml) und damit den Verteilungsraum V_1 für Laktat zu ermitteln. Weiterhin läßt sich die Halbwertszeit $t_{1/2}$ und schließlich der Endzeitpunkt t_e ermitteln, zu dem die initiale Laktatkonzentration (C_{1_1}) der Vorperiode wieder erreicht, also alles Laktat wieder eliminiert worden ist.

Die Resultate gibt Tab. 2 wieder:

Tabelle 2

Alter	C_{1_1}	C_{1_0}	V_1	$t_{1/2}$	t_e
	μ M/ml %	%	% kgw	min	min
0-24 Std.	2,46 $\pm 1,06$	100	254	29	8,4
20 Tage	1,74 $\pm 0,38$	100	331	25	3,8
					17,8

Nach diesen Daten deckt sich der Laktatverteilungsraum weitgehend mit dem Volumen des Extrazellularraums. Letzterer ist erwartungsgemäß beim neugeborenen (29% des Körpergewichtes)

etwas größer als beim 20 Tage alten Tier (25% des Körpergewichtes). Dementsprechend sind die initialen Laktatkonzentrationen beim neugeborenen (254 %) niedriger als beim älteren Tier (331 %). Trotz größeren Verteilungsraums und damit geringerer initialer Laktatkonzentration ist dennoch beim 0-24 Std. alten Tier die Halbwertszeit mit 8,4 min deutlich verlängert gegenüber den alten Tieren (3,8 min), Abb. 12.

Die Verkürzung der Halbwertszeit und das Absinken der endogenen Laktatkonzentrationen gehen einander ziemlich parallel. Eine direkte, lineare Korrelation beider Parameter ergibt sich erwartungsgemäß nicht, denn die Eliminationsgeschwindigkeit ist nicht der einzig bestimmende Faktor für die Blutkonzentration. Ebenso sind die Neubildung von Laktat, die Gefäßpermeabilität, die zelluläre Diffusion u.a. zu berücksichtigen.

Unsere Untersuchungen konnten indessen klar zeigen, daß qualitative Unterschiede in der Eliminationsgeschwindigkeit bestehen. Da Meerschweinchen als "Nestflüchter" verhältnismäßig reif geboren werden, war ein solcher Unterschied nicht mit Sicherheit vorauszusehen. Um so mehr glauben wir uns zu der Aussage berechtigt, daß beim metabolisch wesentlich unreiferen menschlichen Neugeborenen in noch viel stärkerem Ausmaß mit einer verminderten Laktatelimination gerechnet werden muß.

Welche Mechanismen kommen für das unterschiedlich schnelle Verschwinden von Milchsäure aus dem Blut in Betracht?

Die Regressionsgeraden, deren Anstieg die Eliminationsge-

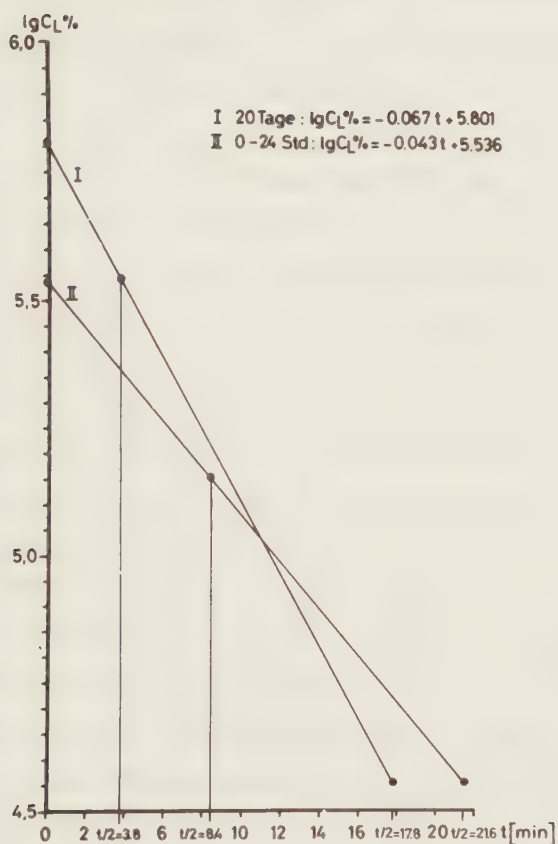


Abb. 12 Regressionsgeraden für das 20 Tage alte Kollektiv (I) und das 0-24 Std. alte Kollektiv (II).

Beim Vergleich der beiden Kurven fällt neben dem deutlich flacheren Anstieg der Regressionsgeraden auch eine erheblich verlängerte, biologische Halbwertszeit bei den 0-24 Std. alten Tieren (II) auf.

schwindigkeit definiert, verlaufen nicht parallel. Vielmehr fällt die Neugeborenengerade flacher ab als die bei den 20 Tage alten Tieren. Hierfür können vier verschiedene Mechanismen infrage kommen:

1. Unterschiedliche Diffusion aus dem intravasalen Raum. Seit den Untersuchungen von HOHORST (17) ist bekannt, daß Laktat frei austauschbar zwischen intra- und extrazellulärem Raum ist. Lediglich bei extremer Hypothermie von Hundeherzen ($5-10^{\circ}\text{C}$) deutete intrazelluläre Laktatanhäufung auf eine behinderte Diffusion. (22). Derartige Extrembedingungen waren bei unseren, unter Normothermie durchgeführten Versuchen nie gegeben. Zudem würde sich bei einem Vergleich unserer Regressionsgeraden (Gleichung 1 und 2, S. 36) eine geringere Durchlässigkeit der Gefäßwandungen für Laktat bei den neugeborenen Tieren ergeben als für die 20 Tage alten Tiere. Diese Diffusionsbehinderung niedrigmolekularer Substanzen widerspricht den Beobachtungen zahlreicher Autoren. Im Gegenteil, MOLONEY und SMITH (26,33) beschrieben eine niedrige Gefäßresistenz der Gefäßwände selbst für hochmolekulares Blutplasma bei Neugeborenen, die erst mit dem Lebensalter zunimmt. Würde also eine Abdiffusion aus dem Gefäßraum den Verlauf der Laktatkurve bestimmen, so sollte sie am ersten Lebenstage am steilsten abfallen. Da offensichtlich das Gegenteil der Fall ist, glauben wir, Unterschiede in der Gefäßpermeabilität als Ursache für die unterschiedlich schnelle Elimination ausschließen zu können.

2. Unterschiedliche Verteilungsräume.

Der Wassergehalt, insbesondere der Extrazellularraum, ist beim Neugeborenen am größten. Hiermit übereinstimmend fanden wir bei Extrapolation der Belastungskurven gegen t_0 auch bei diesen Tieren die niedrigste initiale Laktatkonzentration (Tab. 2). Als Verteilungsraum errechnete sich ein Volumen, das mit dem Extrazellularraum sehr gut übereinstimmte, wobei dieser Raum bei den neugeborenen mit 29 % des Körpergewichtes größer war als bei den älteren Tieren (25 % des Körpergewichtes). Der größere Laktatraum beim neugeborenen Tier und damit die niedrigere initiale Konzentration würde also die Laktatelimination beschleunigen. Da aber das Gegenteil der Fall ist, können Unterschiede im Verteilungsraum nicht für die Verkürzung der Halbwertszeit mit zunehmendem Lebensalter verantwortlich gemacht werden.

3. Unterschiedliche renale Ausscheidung von Laktat.

Schon CIAMPOLINI, TOIVANEN und FISCHER (6,35,13) bestimmten beim Neugeborenen die Rate renal ausgeschiedener Milchsäure nach intravenöser Belastung mit weniger als 1 %.

Eine von uns durchgeführte, stichprobenartige Untersuchung am Meerschweinchen zeigte unter den Bedingungen des Versuches eine renale Exkretion unter 1 % der injizierten Menge. Die Laktatausscheidung durch die Nieren ist daher nur in verschwindendem Umfang an der Laktatelimination beteiligt und kann folglich nicht für die gemessenen Unterschiede verantwortlich gemacht werden.

4. Zunahme der Metabolisierungsrate für Laktat.

Die letzte, zu diskutierende Möglichkeit ist die verminderte Metabolisierung von Milchsäure beim neugeborenen Meerschweinchen. Diese Tatsache ist für die Ratte von DAWKINS (8) und für das menschliche Frühgeborene von CIAMPOLINI (6) nachgewiesen. Für das reife menschliche Neugeborene ist sie durch KAISER und WERNER wahrscheinlich gemacht worden (20). Nach diesen Autoren könnte die verminderte Laktatutilisation auf eine Unreife der zur Laktatmetabolisierung notwendigen Enzyme zurückzuführen sein. Nimmt man eine solche quantitative Kapazitätserniedrigung der Enzymsysteme in der postnatalen Periode des Meerschweinchens an, so sind die folgenden Engpässe des enzymatischen Abbaus möglich:

a. Verminderte Bereitstellung von NAD.

Dies kann entweder durch eine herabgesetzte Neubildung der Enzyme geschehen, wie es BERNHEIM, FELSEVANY und DAWKINS (3,8) tatsächlich in Lebern neugeborener Ratten feststellten; oder aber die Resynthese von NAD ist verzögert, wie es BRANSTER und MORTON an Lebern neugeborener Mäuse beobachteten (5). DAWKINS stellte außerdem eine hohe Permeabilität der Zellmembranen von neugeborenen Rattenlebern fest, die ein vermehrtes Abwandern des NAD zur Folge haben (8). Diese Eigenschaften bestehen nicht bei Lebern ausgewachsener Ratten.

b. Verminderte FAD-Aktivität.

Dieses Enzym hat die Aufgabe, den bei der Dehydrierung der

Milchsäure entstandenen Wasserstoff auf die Atmungskette zu übertragen. Bei zu niedrigem FAD-Angebot käme es ebenfalls zur Laktatanhäufung. FLEXNER stellte Untersuchungen bei Meerschweinchen in utero an (14) und kam zu dem Ergebnis, daß die Succinat-Dehydrogenaseaktivität im letzten Drittel der Schwangerschaft zunimmt.

c. Änderung des Enzymmusters der LDH.

Für die LDH sind 5 Isoenzyme bekannt, von denen jedes ein Tetramer aus zwei verschiedenen Polypeptidketten enthält, die mit "M" und "H" bezeichnet werden (30). Isoenzyme mit "H"-Polypeptidketten werden durch niedrige Konzentrationen des Substrates Pyruvat gehemmt, wodurch es zu einer verminderten Laktatbildung kommt. Isoenzyme, die hauptsächlich aus "M"-Ketten bestehen, werden erst durch hohe Pyruvatkonzentrationen gehemmt, was eine vorwiegend anaerobe Glycolyse zur Folge hat. BONAVIDA (4) fand bei Untersuchungen an fötalen Rattengehirnen, daß diese einen hohen Gehalt an M-Isoenzymen aufweisen, die sich nach der Geburt jedoch vermindern und durch H-Isoenzyme ersetzt werden. Es wäre nun interessant zu wissen, ob ähnliche Veränderungen auch beim Meerschweinchen vorkommen.

Unsere Untersuchungsergebnisse legen zwar eine verminderte Metabolisierung von Laktat in der Postnatalperiode nahe, können sie indessen nicht eindeutig beweisen. Auf jeden Fall muß festgehalten werden, daß schon bei metabolisch relativ reif geborenen Meerschweinchen die Laktatelimination in der Postnatalperiode einem Reifeprozess unterworfen ist. Um so mehr ist mit einem solchen Geschehen beim

metabolisch wesentlich unreifer auf die Welt kommenden menschlichen Neugeborenen zu rechnen. Weiterhin folgt aus den Ergebnissen als klinisch verwertbare Konsequenz, daß Maßnahmen, die das periphere Sauerstoffangebot erhöhen, seien sie medikamentöser Art, wie Perphyllon (24), Complamin (21) etc., oder physikalischer Art, wie Intubation, Sauerstoffbeatmung, nicht notwendigerweise auch den Laktatspiegel senken und damit auch die metabolische Acidose bessern können.

E ZUSAMMENFASSUNG

Für den Verlauf der postnatalen, metabolischen Acidose sind Höhe und Abfall der Laktatkonzentration über die Zeit von eminenter Bedeutung. Deshalb führten wir an Meerschweinchen drei verschiedener Altersgruppen Belastungsversuche mit 1 mVal/kg L-(+)-Laktat durch. Das 0-24 Stunden alte Meer-schweinchenkollektiv umfaßte 11 Tiere, das 20 Tage alte 13 Tiere und das Zwischenkollektiv von 24-72 Stunden 13 Tiere.

Die Versuche bestanden aus einer sogenannten "Vorperiode", die die Zeit vor der Injektion umfaßte, dem Zeitpunkt der Injektion und der Hauptperiode. Nach festgelegtem Schema wurden Blutproben zur Laktatbestimmung entnommen und synchron hierzu diaferometrisch O_2 -Aufnahme und CO_2 -Abgabe sowie die Colontemperatur gemessen. Die Laktatkonzentration bestimmten wir im optischen Test in einer Mikromodifikation der Methode von HOHORST (16).

Die Versuche erfolgten unter standardisierten Bedingungen, wobei die Tiere während des Versuches auf einem thermoindifferenten Operationstisch fixiert wurden. Zur Vermeidung unkontrollierbarer, zusätzlicher Laktaterhöhungen wurde von einer Nahrungskarenz Abstand genommen. Zur psychischen Abschirmung gaben wir als Prämedikation eine Stunde vor Operationsbeginn Verophen und Atropin. Zur Narkose verwandten wir Pentobarbital unter zusätzlicher, lokaler Anaesthesie von Novocain.

Bei Betrachtung der Laktatkurven zeigte sich, daß die "Vorperiodenwerte" des Neugeborenenkollektivs mit $2,46 \mu \text{ Mol/ml}$

durchschnittlich höher lagen als bei den älteren Tieren mit $1,74 \mu \text{ Mol/ml}$.

Die Laktateliminationskurven des 0-24 Std. alten Kollektivs nahmen einen erheblich flacheren Verlauf als bei den 20 Tage alten Tieren. Dies ließ sich durch die biologische Halbwertszeit von 8,4 min bei den neugeborenen Tieren im Gegensatz zu 3,8 min bei dem 20 Tage alten Tierkollektiv objektivieren.

Die V_{O_2} - und V_{CO_2} -Werte unterlagen während der Versuche nur geringfügigen Schwankungen und zeigten keine direkte Abhängigkeit zur Steilheit des Laktatabfalls. Auch bei den Temperaturkurven fanden wir keine eindeutigen Veränderungen, die Rückschlüsse auf die Höhe der Stoffwechselsteigerung zuge lassen hätten.

Beziehungen zwischen neugeborenen Meerschweinchen und menschlichen Neugeborenen - Vergleiche zwischen Laktatkurven neugeborener und 20 Tage alter Meerschweinchen - sowie mögliche Ursachen verlängerter, biologischer Halbwertszeiten bei neugeborenen Meerschweinchen wurden diskutiert.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß unter standardisierten Versuchsbedingungen bei biologisch verhältnismäßig reifen, neugeborenen Meerschweinchen eine verzögerte Laktatelimination nachgewiesen werden konnte. Dies läßt den Schluß zu, daß die Laktatelimination bei den wesentlich unreiferen, menschlichen Neugeborenen erheblich verlängert sein muß. Deshalb halten wir eine genaue Überwachung der Laktatwerte in der Perinataldiagnostik als Aussage für Reifegrad und Prognose für unerlässlich.

F LITERATURVERZEICHNIS

- 1 APGAR V.
The acid-base status of the human infants in relation to birth asphyxia and the onset of respiration.
J. Pediat. 52,379 (1958)
- 2 BERRY M.N.
Splanchnic lactic acid metabolism in hyperventilation, metabolic alkalosis and shock.
Metabolism 16,537 (1967)
- 3 BERNHEIM F., FELSOVANYI A.V.
Coenzyme concentrations in tissues.
Science 91,76 (1940)
- 4 BONAVIDA V., PONTE R., AMORE G.
Lactate dehydrogenase isoenzymes in the nervous tissues IV. An ontogenetic study on the rat brain.
J. Neurochem. 11,39 (1964)
- 5 BRANSTER M.J., MORTON R.K.
Isolation of intact liver cells.
Nature 180,1283 (1957)
- 6 CIAMPOLINI M., FRANCHINI F.
Modification of lactate metabolism in the first month of life: Intravenous loading test of DL-lactate in premature infants.
Ann. Paediat. 307,335 (1966)
- 7 DANIEL S., JAMES S.
Lactic acid in the period in man.
Ann. N.Y. Sci. 119,1142 (1965)
- 8 DAWKINS M.I.R.
Respiratory enzymes in the liver of the newborn rat.
Proc. Roy. Soc. London 150,284 (1959)

- 9 DEROM R.
Anaerobic metabolism in the human fetus.
Am. J. Obst. Gynec. 89,241 (1964)
- 10 EASTMAN E.J.
Fetal blood studies III. The chemical nature of asphyxia neonatorum and its bearing on certain practical problems.
Bull. John Hopkins Hospital 50,39 (1932)
- 11 ENGEL K.
Effect of acute respiratory acidosis on blood lactate concentration.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 20,179 (1967)
- 12 ENGSTRÖM L., KARLBERG P., ROTH G., TUNELL R.
The onset of respiration, association for the acid of crippled children.
New York N.Y. 10017 (1966)
- 13 FISCHER E.R., GRUHN H.J.
Maturation of succinic dehydrogenase and cytochrome oxydase in neonatal rat kidney.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 101,781 (1959)
- 14 FLEXNER J.B., FLEXNER L.B.
Biochemical and physiological differentiation during morphogenesis nucleic acids of developing cerebral cortex and live of fetal guinea-pig.
J. Cell and Comp. Physiol. 38,1 (1951)
- 15 FRIEDMAN E.A., GRAY M.J., GRYNFOGEL M., HUTCHINSON D.L., KELLY W., PLENTL A.A.
The distribution and metabolism of C¹⁴-labeled lactic acid and bicarbonate in pregnant primates.
J. Clin. Invest. 39,227 (1960)

- 16 HOHORST H.J.
L-(+)-Laktat Bestimmung mit Laktatdehydrogenase und DPN.
H.W. Bergmeyer, Grundlagen der enzymatischen Analyse
S. 266, Verlag Chemie Weinheim Bergstraße (1962)
- 17 HOHORST H.J., ARESE P., BARTELS H., STRATMANN D., TALKE H.
L-(+)-Lactic acid and the steady state of cellular red-ox
systems.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 119,974 (1965)
- 18 HOHORST H.J., KREUTZ F.H., BÜCHER T.
Über Metabolitgehalte und Metabolitkonzentrationen in
der Leber der Ratte.
Biochem. Z. 332,18 (1959)
- 19 HUCKABEE W.E., METCALFE J., PRYSTOWSKY H., BARRON D.H.
Movements of lactate and pyruvate in pregnant uterus.
Am. J. Physiol. 202,193 (1962)
- 20 KAISER D., WERNER E.
Lactat- und Pyruvatkonzentrationen im Blut während der
Acidose des Neugeborenen.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 6,283 (1968)
- 21 KEUTH U., KÖHLER H.
Untersuchungen zur Wirkung von Complamin bei Früh- und
Neugeborenen.
Mschr. Kinderheilk. 116,255 (1968)
- 22 KÜBLER W., BRETSCHNEIDER H., VOSS H., WENTHE F., COLAS J.L.
Über die Milchsäure- und Brenztraubensäurepermeation aus
hypothermem Myocard.
Pflügers Arch. 287,203 (1966)
- 23 LAUTNER H.
Stoffwechseluntersuchungen in der Perinatalzeit. Blut-
gase + Säurebasenhaushalt während der ersten 48 Lebens-
stunden.
Med.-Inaug.Diss. an der Freien Universität Berlin 1969

- 24 LAUTNER H., KAISER D., WERNER E.
Der Verlauf der Laktat- und Pyruvatkonzentrationen und
des Laktat-Pyruvat-Quotienten in den ersten 48 Lebens-
stunden.
Mschr. Kinderheilk. 116,257 (1968)
- 25 MARGARIA R., CERETELLI P., di PAMPERO P.E., MASSARI C.,
TORELLI G.
Kinetics and mechanism of oxygen debt contraction in man.
J. Appl. Physiol. 18,371 (1963)
- 26 MOLONEY J.
Amer. J. Med. Sci. 205,229 (1943) zitiert nach HECK W.
in WIESENER H.: Entwicklungsphysiologie des Kindes.
Springer Verlag (1964)
- 27 NADJAFIAN C.H.
Einfluß des Perphyllon A auf die Acidose, den Reduktions-
zustand und den Sauerstoffverbrauch gesunder Neugeborener.
Med. Inaugural-Dissertation, Berlin 1970
- 28 RAIHÄ C.E.
Organic acids in the fetal blood and amniotic fluid.
Pediatrics 32,1025 (1963)
- 29 SCHIMASSEK H., KUNZ W., GALLWITZ D.
Differentiation of the liver metabolism on the molecular
level during chronic application of halothane.
Biochem. Pharmacol. 15,1957 (1966)
- 30 SCHRÖTER W.
Grundlage der intrazellulären Stoffwechselregulation
in der Perinatalperiode.
Mschr. Kinderheilk. 116,162 (1968)
- 31 SCHRÖTER W., von HEYDEN H.
Kinetic des 2,3-Diphosphoglyceratumsatzes in menschi-
chen Erythrocyten.
Biochem. Z. 341,387 (1965)

- 32 SCHUMER W.
Lactic acid as a factor in the production of irreversibility in oligohaemic shock.
Nature (London) 212,1210 (1966)
- 33 SMITH C.A.
The physiology of the newborn infants.
Charles Thomas Publisher Springfield Illinois 77 (1946)
- 34 STEMBERA Z.K., HODR J.
Mutual relationship between the levels of glucose, pyruvic acid and lactate acid in the blood of the mother and of both umbilical vessels in hypoxic fetuses.
Biol. Neonat. 10,303 (1966)
- 35 TOIVANEN P., DAHL M., TOIVANEN A.
Urinary excretion of pyruvic acid and lactic acid in the premature and fullterm infants.
Acta Paediat. 52,564 (1963)
- 36 VEDRA B.
Oxygen and lactate levels in the umbilical vein blood of normal and asphyxiated newborn infants.
- 37 VEDRA B.
Oxygen and lactate levels in the umbilical vein blood of normal and asphyxiated newborn infants.
Am. J. Obstet. Gynec. 88,802 (1964)
- 38 ZNAMENACEK K., PRIBYLOVA H., SABATA V.
The effect of body temperature on the level of carbohydrate metabolites and oxygen consumption in the newborn.
Acta Paediat. 55,452 (1966)

L e b e n s l a u f

Am 5.6.1938 wurde ich als Tochter des Kaufmanns Heinrich - Otto K o r t h und dessen Ehefrau Charlotte Korth geb. Paur in Berlin geboren.

Die Grundschule besuchte ich von 1944 - 1952. Daran schloß sich der Besuch der Oberschule an. 1958 bestand ich das Abitur an der Droste-Hülshoff-Schule.

Im Sommer 1958 wurde ich an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin immatrikuliert, wo ich im Mai 1965 das Staatsexamen ablegte.

Nach der Medizinalassistententätigkeit an verschiedenen Krankenhäusern Berlins erhielt ich im Dezember 1967 die Approbation.

Seit 1968 bin ich verheiratet; im Oktober des gleichen Jahres wurde unsere Tochter geboren.

Vom 1. Januar bis Ende September 1970 arbeitete ich als Assistenzärztin auf der Orthopädischen Abteilung des Immanuel-Krankenhauses Berlin-Wannsee.

